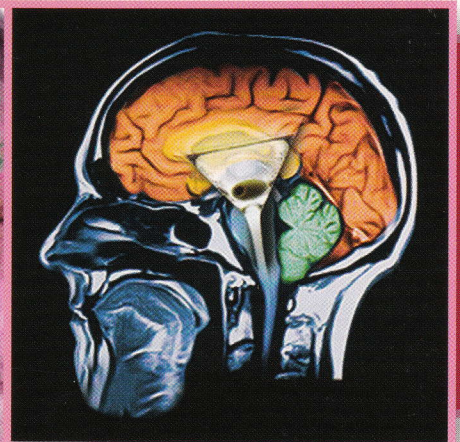
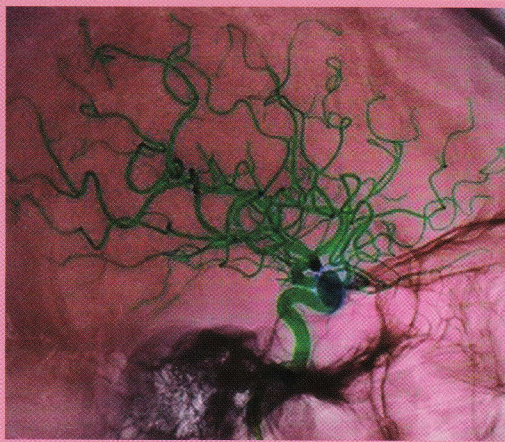


CDK

Cermin Dunia Kedokteran

ISSN: 0125-913 X
<http://www.kalbe.co.id/cdk>



Artikel :

- 321 Pendekatan *Evidence-Based Medicine* pada Manajemen *Stroke* Perdarahan Intracerebral
Ismail Setyopranoto
- 328 Analisis Situasi Pengendalian Tekanan Darah untuk Pencegahan *Stroke* Sekunder
Rizaldy Pinzon
- 331 *Obstructive Sleep Apnea*
Andreas Prasadja, RPSGT, Maula N. Gaharu
- 334 Efek *Coriandri fructus* terhadap Distribusi Tidur *Rapid Eye Movement* (REM) dibandingkan dengan Lorazepam
Lili Indrawati
- 337 Penatalaksanaan Rehabilitasi *Neurogenic Bladder*
Syarif Hasan Lutfie

Berita Terkini :

- 352 Latihan fisik dapat mempercepat penyembuhan luka
- 353 Astaxanthin, antioksidan dari golongan karotenoid
- 355 Homosistein ada hubungannya dengan penyakit jiwa
- 356 Hubungan antara selektivitas AINS dengan risiko *stroke*
- 359 Hubungan antara efek antikolinergik dan fungsi kognitif
- 360 Piracetam untuk pasca operasi

Efek Coriandri fructus terhadap Distribusi Tidur *Rapid Eye Movement* (REM) dibandingkan dengan Lorazepam

Lili Indrawati

Dosen Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas YARSI, Jakarta

PENDAHULUAN

Benzodiazepin adalah hipnotik yang paling banyak diresepkan untuk pasien insomnia oleh karena dapat menyebabkan kantuk dengan cara memperpendek masa laten permulaan tidur. Lorazepam, salah satu golongan benzodiazepin, pada dosis terapi secara umum menekan aktivitas fisik, menurunkan respon terhadap rangsangan emosi, dan bersifat menenangkan, namun lorazepam mempengaruhi distribusi dan lamanya *Rapid Eye Movement Sleep (REMS)* dan *Slow Waves Sleep (SWS)*¹. Hampir semua benzodiazepin meningkatkan latensi *REMS* dan memperpendek lamanya *REMS*^{2,3}. Efek samping obat golongan benzodiazepin sangat bervariasi akibat depresi fungsi susunan saraf pusat. Efek samping yang muncul berhubungan dengan dosis, sehingga pemberian lorazepam pada pasien berobat jalan harus hati-hati karena dosis yang relatif rendah dapat menyebabkan kantuk, berkurangnya kemampuan dalam pengambilan keputusan dan berkurangnya ketrampilan motorik, kadang-kadang sangat berpengaruh terhadap kemampuan mengemudi, kinerja dalam pekerjaan, dan hubungan personal⁴.

Penelitian yang telah sering dilakukan untuk mengetahui fungsi tidur *REM* menduga otak yang aktif pada tidur *REM* berfungsi untuk konsolidasi memori, sintesis informasi yang baru atau yang diadaptasikan, atau penempatan informasi ke dalam suatu kerangka asosiasi internal. Suatu penelitian pada binatang memperlihatkan bahwa tidur *REM* meningkat setelah pelatihan (*learning*) dan bahwa kehilangan tidur *REM* setelah pelatihan mengakibatkan penurunan retensi⁵.

Tidur *REM* mungkin membantu dalam konsolidasi *learning*². Meskipun belum diketahui dengan pasti fungsi dari tidur *REM* dan *SWS*, tetapi jelas bahwa manusia membutuhkan tidur *REM* maupun *SWS* karena setelah dilakukan deprivasi terhadap tidur *REM* maupun *SWS*, subjek akan meningkatkan jumlah maupun lamanya tidur *REM* atau *SWS* pada malam *recovery*⁵.

Kualitas tidur yang baik umumnya menunjukkan *Sleep Onset Latency (SOL)* yang tidak terlalu panjang dan *Number of Stage Shift (NSS)* yang tidak terlalu sering. Selain itu jumlah *SWS* harus cukup khususnya pada dua sampai empat jam pertama⁶, sedangkan episode tidur *REM* diharapkan menjadi sangat dominan pada sepertiga bagian terakhir malam¹.

Obat-obatan yang menginduksi tidur, seperti benzodiazepin, antihistamin, antidepresan, dan barbiturat dapat menimbulkan kekantukan pada hari berikutnya (kekantukan di siang hari). Kekantukan di siang hari juga berhubungan dengan kualitas dan kontinuitas tidur pada malam sebelumnya⁷. Kekantukan yang terjadi pada hari berikutnya disebabkan oleh waktu paruh eliminasi obat yang panjang dan menurunnya kualitas tidur yang disebabkan pengaruh obat-obatan terhadap distribusi dan lamanya *SWS* dan *REM*.

Survei di beberapa negara seperti Perancis, Inggris, Jerman, dan Itali menunjukkan 20% mengalami kekantukan di siang hari. Kewaspadaan berasal dari kemampuan otak untuk mempertahankan keadaan jaga dan konsentrasi, sedangkan kekantukan dihasilkan oleh kegagalan mempertahankan kewaspadaan pada siang hari⁸. Kapasitas okupasional dan kualitas hidup domestik jelas berkurang pada orang yang merasa mengantuk dibanding yang kewaspadaannya baik⁹. Kekantukan siang hari yang patologis juga dapat membahayakan kehidupan pasien (mis. jika mengendarai mobil dalam keadaan mengantuk), sehingga sangat penting untuk mengembangkan pengertian tentang penyebab yang mendasari kekantukan siang hari¹⁰.

Dengan semakin meningkatnya keluhan insomnia, misalnya di Amerika meningkat dari 27% menjadi 30%^{11,12} maka diperlukan obat alternatif di samping obat yang sudah ada. Selain itu akibat yang dapat ditimbulkan baik yang disebabkan oleh insomnia maupun obat yang diminum untuk mengatasi insomnia juga merupakan alasan dibutuhkan obat alternatif. Obat alternatif ini diharapkan dapat meningkatkan kualitas tidur, dengan efek samping minimal dan mudah didapat oleh masyarakat. Obat alternatif yang masih banyak dimanfaatkan oleh penduduk Indonesia adalah obat asli Indonesia yang berasal dari tumbuhan.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui manfaat *Coriandri fructus* sebagai obat tidur, dengan melihat efeknya terhadap distribusi tidur REM selama tidur malam hari.

Bahan dan Cara Kerja

Bahan yang diuji adalah *Coriandri fructus* dikeringkan menggunakan oven, selanjutnya dibuat serbuk. Kemudian ditimbang sebanyak 3 gram dan dimasukkan ke dalam kapsul. Obat pembanding yang akan digunakan yaitu Lorazepam (2 mg).

Dalam penelitian ini telah dipergunakan peralatan sebagai berikut 1 set *DG Discovery* dari *Medelec* beserta kelengkapannya. *DG Discovery* adalah sebuah instrumen yang dibuat *Medelec*, Inggris, yang digunakan sebagai alat perekam gelombang listrik pada badan manusia, khususnya gelombang otak. Dalam penelitian ini yang direkam hanya tiga macam gelombang, yaitu *Electroencephalogram (EEG)* sebanyak satu pasang (dua *channel*), *Electro-oculogram (EOG)* sebanyak satu pasang (dua *channel*), dan *Electromyogram (EMG)* sebanyak sepasang (dua *channel*). Hasil perekaman disimpan dalam *optical disc*.

Cara Kerja

Rancangan Penelitian

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah *single subject research* atau rancangan sama subjek (McGuigan, 1990) pada 11 orang subjek. Penelitian ini membandingkan antara *Coriandri fructus*, Lorazepam dan kontrol. Data yang terkumpul dari penelitian ini disajikan dalam bentuk tabel dan grafik yang nantinya dibahas secara kuantitatif.

Pengukuran Parameter Penelitian

- 1) Jumlah (dalam menit) episode REMS pada 2,5 jam pertama tidur.
- 2) Jumlah (dalam menit) episode REMS pada 2,5 jam kedua tidur
- 3) Jumlah (dalam menit) episode REMS pada 2,5 jam terakhir tidur;

Metode Penarikan Sampel

Pada penelitian ini subjek dipilih menggunakan teknik *purposive sampling* (Shaughnessy & Zechmeister, 1994), berdasarkan kriteria sebagai berikut:

Kriteria inklusi subjek yaitu pria sehat, umur 20-25 tahun, bebas obat termasuk obat yang diresepkan oleh dokter, mempunyai kebiasaan tidur paling sedikit 7 jam sehari, mulai sekitar jam 21.00-22.00.

Kriteria eksklusi adalah penyakit fisik, merokok, penyakit alergi misalnya rhinitis alergika, dermatitis, dan asma, memiliki keharusan untuk sering terbangun di malam hari, memiliki kebiasaan tidur siang, dan peminum alkohol.

Subjek yang memenuhi syarat dan bersedia terlibat sebagai subjek penelitian diminta mengisi Lembar Persetujuan Uji Klinik.

Besar sampel diketahui berdasarkan rumus¹³:
$$n = 3 * (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * SD^2 / \Delta^2$$

Jumlah subjek yang diperlukan untuk mendeteksi perbedaan yang bermakna secara klinis sebesar 20 % antar perlakuan, dengan tingkat kebermaknaan (α) 0,05, dan tingkat kepastian ($1-\beta$) 80%, simpangan baku untuk setiap observasi 15%, adalah sebanyak 11 orang.

Prosedur Pengumpulan Data

Data diperoleh dari hasil perekaman gelombang aktivitas otak dan otot, serta gerakan bola mata melalui polisomnografi sepanjang malam pada 33 kali tidur masing-masing selama 7,5 jam oleh 11 orang subjek. Setiap subjek tidur tiga kali yang disebabkan oleh tiga obat yang berbeda, tidur pertama yang disebabkan Lorazepam, tidur kedua oleh plasebo, dan tidur ketiga oleh *Coriandri fructus*. Periode *wash out* setelah meminum Lorazepam adalah empat sampai lima hari.

Persiapan Subjek

Subjek harus melakukan beberapa persiapan sebelum penelitian tidur dilakukan, yang pada setiap persiapan diberikan petunjuk-petunjuk. Petunjuk-petunjuk ini dimaksudkan agar terjadi kesamaan pada setiap kali tidur guna mengurangi bias. Persiapan tersebut dibagi menjadi dua, yaitu tiga hari sebelum penelitian dan pada hari dilakukannya penelitian.

Metode Analisis

Metode analisis data menggunakan *one-way of variance*. Perbandingan antara *Corianri fructus* dengan plasebo dan lorazepam dianalisis menggunakan metode *Tukey* dengan asumsi data memiliki distribusi yang normal dan memiliki variasi yang sama. Seluruh perhitungan statistik dalam penelitian ini menggunakan program *Statistical Program for Social Science 10.0.1*.

Hasil Penelitian dan Pembahasan

Dari hasil pemeriksaan fisik seluruh subjek dinyatakan sehat. Dari data hasil pemeriksaan laboratorium darah subjek yang diperoleh sebelum penelitian tidur malam dilakukan menunjukkan bahwa seluruh subjek mempunyai fungsi hati dan ginjal, serta jumlah sel darah dan trombosit yang normal.

Seperti yang telah dinyatakan pada cara kerja, bahwa tiga hari sebelum sampel menjalani polisomnografi sepanjang malam, ia diharapkan tidur dan bangun pada waktu yang sama. Catatan harian tidur dan jaga tiga hari menjelang penelitian tidur malam. menunjukkan rata-rata lamanya tidur yang hampir sama. Dari kesebelas orang sampel tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara lama tidur sampel yang satu dengan yang lainnya, sehingga dapat dianggap variasi yang ada pada polisomnografi sepanjang malam masing-masing sampel bukan karena pengaruh dari lama tidur sampel tiga hari sebelumnya.

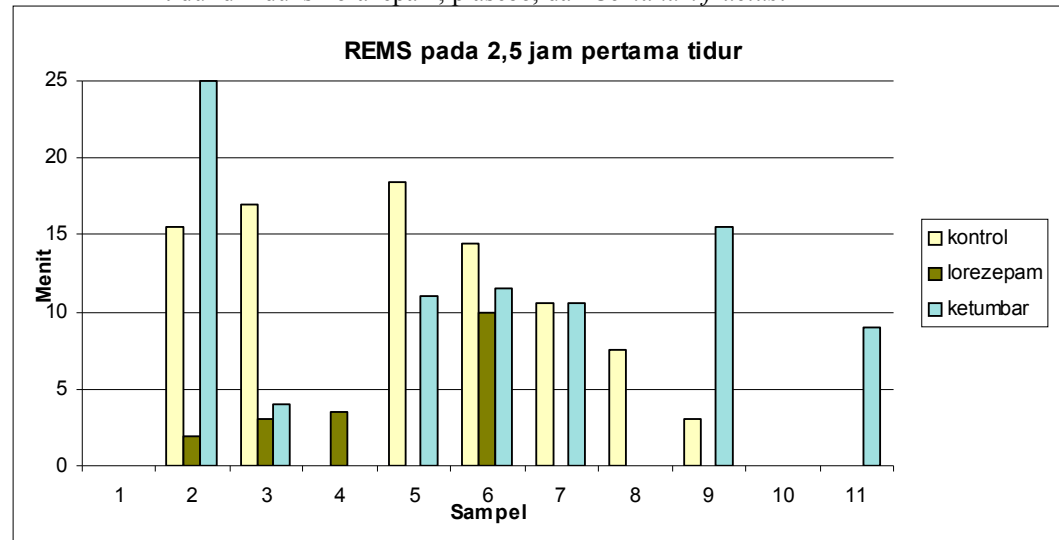
4.1.8 Tiga Parameter Distribusi REMS per 2,5 Jam Tidur.

Grafik 1 Tabel 1, dan Grafik 2 memperlihatkan tiga parameter distribusi REMS per 2,5 jam tidur.

Walaupun diharapkan REMS dominan pada 2,5 jam terakhir tidur, namun agar gambaran keseluruhan mengenai efek *Coriandri fructus* dibandingkan dengan lorazepam terhadap distribusi REMS ini terlihat dengan jelas maka REMS pada 2,5 jam pertama tidur dan pada 2,5 jam kedua tidur juga ditampilkan. Lorazepam terutama menekan REM pada 2,5 jam pertama tidur dan pada 2,5 jam terakhir tidur, seperti terlihat pada Grafik 1 dan 2.

Rata-rata *REMS* pada 2,5 jam pertama tidur selama *Overnight Polysomnography* pada subjek yang tidur diinduksi plasebo adalah $7,9 \pm 7,596$ menit. Sedangkan *REMS* pada 2,5 jam pertama tidur selama *Overnight Polysomnography* pada subjek yang tidur diinduksi lorazepam adalah $1,7 \pm 3,068$ menit dan pada subjek yang tidur diinduksi *Coriandri fructus* adalah $7,9 \pm 8,035$ menit. Hasil ANOVA untuk *REMS* pada 2,5 jam pertama tidur $p=0,055$.

Grafik 4.4 *REMS* pada 2,5 jam pertama tidur selama *Overnight Polysomnography* pada subjek yang tidur diinduksi lorazepam, plasebo, dan *Coriandri fructus*.



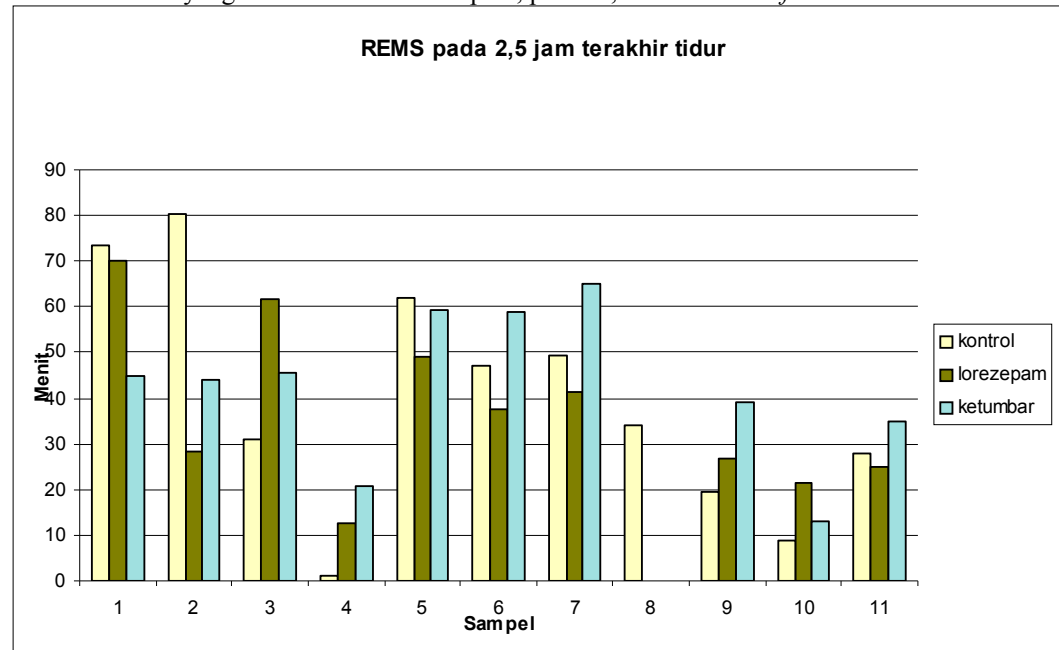
Tabel 4.5 *REMS* pada 2,5 jam kedua tidur selama *Overnight Polysomnography* pada subjek yang tidur diinduksi lorazepam, plasebo, dan *Coriandri fructus*. Hasil ANOVA untuk *REMS* pada 2,5 jam kedua tidur $p = 0,55$

Sampel	Perlakuan		
	Lorazepam	Kontrol	<i>Coriandri fructus</i>
A	32.5	35.5	47.5
B	25.5	14.5	14.5
C	46.5	56.5	13.5
D	10	23	8
E	17	45.5	20.5
F	35.5	22	35
G	8	25	20
H	14	0	6.5
I	48.5	37	20
J	69	27.5	3.5
K	17	12.5	49
Rata-rata	29.41	27.18	21.64
Standar deviasi	19.15	15.89	15.70

Rata-rata *REMS* pada 2,5 jam terakhir tidur selama *Overnight Polysomnography* pada subjek yang tidur diinduksi plasebo adalah $39,6 \pm 25,59$ menit. Sedangkan rata-rata *REMS* pada 2,5 jam terakhir tidur selama *Overnight Polysomnography* pada subjek yang tidur diinduksi lorazepam adalah

34 ± 20,69 menit dan pada subjek yang tidur diinduksi *Coriandri fructus* 38,7 ± 20,38 menit. Hasil ANOVA untuk REMS pada 2,5 jam terakhir tidur p=0,823.

Grafik 4.5 REMS pada 2,5 jam terakhir tidur selama *Overnight Polysomnography* pada subjek yang tidur diinduksi lorazepam, plasebo, dan *Coriandri fructus*.



Secara kuantitatif Lorazepam lebih menekan REM pada 2,5 jam pertama tidur dan pada 2,5 jam terakhir tidur, dibandingkan control maupun *Coriandri fructus* seperti terlihat pada Grafik 1 dan 2. Hal ini merupakan efek tidak baik dari lorazepam terhadap distribusi REMS, karena tidur REM biasanya terdistribusi pada sepertiga akhir malam (Coble *et al.*, 1974). Namun demikian tidak ada perbedaan bermakna antara ketiga kelompok pada pengukuran parameter yang berhubungan dengan REMS.

Kesimpulan

Kesimpulan penelitian kami adalah sebagai berikut:

Lorazepam memiliki pengaruh buruk pada distribusi REMS. Sementara distribusi REMS pada tidur yang diinduksi *Coriandri fructus* cenderung tidak terlihat berbeda dibandingkan dengan kontrol. Dengan demikian tidur yang diinduksi lorazepam terlihat lebih rendah kualitasnya bila dibandingkan dengan kontrol dan *Coriandri fructus*.

KEPUSTAKAAN

1. Carskadon M.A. dan Dement W.C. Normal Human Sleep: An Overview. Dalam: *Principles and Practice of Sleep Medicine* (Kryger M.H., Roth, T. dan Dement, W.C. Eds), second edition. Philadelphia: W.B. Sanders Company. 1994.
2. Hobbs W.R., Rall T.W., dan Verdoorn T.A. Hypnotics and Sedatives; Ethanol. Dalam: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Hardman, J.G., Gilman, G.A. dan Limbird, L.E. Eds), ninth edition. McGraw-Hill. 1996.
3. Nishino, S., Mignot, E., dan Dement, W.C. Sedative-Hypnotics. Dalam *Textbook of Psychopharmacology* (Schatzberg, A.F. dan Nemeroff, C.B. Eds), second edition, The American Psychiatric Press, Inc. Washington, DC, London, England. 1998.
4. Trevor J.A. dan Way W.L. Sedative-Hypnotic Drugs. Dalam: *Basic & Clinical Pharmacology* (Katzung, B.G.), seventh edition, Appleton & Lange, Stamford, Connecticut. 1998.
5. Bonnet M.H. Sleep Deprivation. Dalam: *Principles and Practice of Sleep Medicine* (Kryger M.H., Roth, T. & Dement, W.C. Eds), second edition. Philadelphia: W.B. Sanders Company. 1994.
6. Gaillard J.M. Benzodiazepines and GABA-ergic Transmission. Dalam: *Principles and Practice of Sleep Medicine* (Kryger M.H., Roth, T. dan Dement, W.C. Eds), second edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1994.
7. Roth, T., Roehrs, T.A., Carskadon, M.A. dan Dement, W.C., 1994. Daytime Sleepiness and Alertness. Dalam: *Principles and Practice of Sleep Medicine* (Kryger, M.H., Roth, T., dan Dement W.C. Eds), 2nd edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company.
8. Kotagal S, Pianosi P. Sleep disorders in children and adolescents BMJ 2006;332:828-832 .
9. Homann CN, Wenzel K, Suppan K, Ivanic G, Kriechbaum N, Crevenna R, Ott E. Sleep attack in patients taking dopamine agonists: review. BMJ 2002;324: 1483-7.
10. Wegelin J, McNamara P, Durso R, Brown A, McLaren D. Correlates of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorder* 2005; 11: 441-448.
11. Mendelson, W. *Pharmacology and Clinical Use of Sedative Drugs for Insomnia*. Paper presented at General Pharmacology and Therapeutics in Sleep. 9th Annual APPS Meeting. Nashville, Tennessee. 1995.
12. Lamberg, L. World Health organization Targets Insomnia. *JAMA*, 1997; 278 (20): 1652.
13. Pope, J.E., dan Bellamy, N. Sample Size Calculation in Scleroderma: A Rational Approach to Choosing Outcome Measurements in Scleroderma Trials. *Clinical and Investigation Medicine* 1995;18(1): 1-10.